

## ***Relationship between Non-Technical Factors and Diagnostic Accuracy of Frozen Section in Axillary Lymph Nodes in Patients with Breast Cancer***

Vahid Zangouri<sup>1</sup>,  
Navid Omidifar<sup>2</sup>,  
Mohammad Heshmati<sup>3</sup>,  
Aliyeh Ranjbar<sup>4</sup>,  
Mansoureh Shokripour<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Assistant Professor, Breast Diseases Research Center, Surgical Oncology Division, Department of General Surgery, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

<sup>2</sup> Assistant Professor, Clinical Education Research Center, Department of Pathology, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

<sup>3</sup> General Surgery Resident, Faculty of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

<sup>4</sup> Medical Student, Student Research Committee, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

<sup>5</sup> Assistant Professor, Department of Pathology, Faculty of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

(Received November 28, 2020 ; Accepted January 5, 2022)

### ***Abstract***

**Background and purpose:** Regional lymph node involvement is one of the main prognostic factors for breast cancer. Intraoperative assessment of sentinel lymph node biopsy (SLNB) by frozen section (FS) allows necessary axillary lymph node dissection (ALND) at the same time. But, false negative results are the main problems of the FS. The aim of this study was to investigate the relationship between non-technical factors and occurrence of false negative FS results in SLNB.

**Materials and methods:** In this retrospective cross-sectional research, we studied the medical records of patients who underwent breast cancer surgery and SLNB in 2017-2018 in Shiraz Shahid Faghihi Hospital. FS and permanent pathology (standard method for examining pathology specimens) reports were compared to determine the rate of false negatives results.

**Results:** We investigated 198 patients. The average size of breast mass was 36.5 mm. Sensitivity, specificity and false negative rate were 80%, 98.4%, and 19.6%, respectively. Among the non-technical factors studied, including breast tumor diameter, type of pathology, micrometastasis, tumor grade, and lymphovascular involvement, there was a significant relationship between lymphovascular involvement and false negative results ( $P= 0.026$ ).

**Conclusion:** The present study showed that false-negative results were significantly higher in mass with lymphovascular invasion.

**Keywords:** breast neoplasm, sentinel lymph node biopsy, frozen section, false negative

**J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 31 (205): 62-70 (Persian).**

\* **Corresponding Author: Mansoureh Shokripour**- Faculty of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran  
(E-mail: Shokripurm@sums.ac.ir)

# بررسی ارتباط عوامل غیر تکنیکال با دقت تشخیصی فروزن سکشن در غدد لنفاوی زیر بغل در بیماران مبتلا به کارسینوم پستان

وحید زنگوری<sup>۱</sup>  
نوید امیدی فر<sup>۲</sup>  
محمد حشمتی<sup>۳</sup>  
عالیه رنجبر<sup>۴</sup>  
منصوره شکری پور<sup>۵</sup>

## چکیده

**سابقه و هدف:** درگیری غدد لنفاوی ناحیه‌ای یکی از فاکتورهای اصلی تعیین کننده پیش آگهی در سرطان پستان می‌باشد. بررسی غدد لنفاوی پیشگام (SLNB) در حین عمل جراحی به روش فروزن سکشن (FS) سبب می‌شود در صورت نیاز، تخلیه غدد لنفاوی در همان عمل انجام شود. یکی از مشکلات روش FS، نتایج منفی کاذب می‌باشد. هدف مطالعه حاضر بررسی رابطه عوامل غیر تکنیکال با بروز نتایج منفی کاذب FS در بیوپسی از غدد لنفاوی پیشگام بود.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه مقطعی و گذشته‌نگر با استفاده از پرونده پزشکی، اطلاعات مربوط به بیمارانی که در سال ۱۳۹۶ و ۹۷ در مرکز آموزشی-درمانی شهید فقیهی شیراز تحت عمل جراحی سرطان پستان و SLNB قرار گرفته بودند، جمع‌آوری شد. برای تشخیص موارد منفی کاذب، گزارش پاتولوژی FS و دائمی (روش استاندارد بررسی نمونه‌های پاتولوژی) با هم مقایسه شد.

**یافته‌ها:** داده‌های ۱۹۸ بیمار در این مطالعه بررسی شد، میانگین اندازه قطر تومور پستان در آنها ۲۶/۲ میلی‌متر گزارش شد. حساسیت، ویژگی و نرخ منفی کاذب به ترتیب ۸۰، ۹۸/۴ و ۱۹/۶ درصد محاسبه شد. از بین عوامل غیر تکنیکال مورد بررسی شامل قطر تومور پستان، نوع پاتولوژی، میکرومتاستاز، گرید تومور و درگیری لنفوسکولار تنها بین درگیری لنفوسکولار و نتایج منفی کاذب رابطه آماری معنی‌دار وجود داشت ( $P=0/026$ ).

**استنتاج:** مطالعه حاضر نشان داد که وجود تهاجم لنفوسکولار احتمال نتایج منفی کاذب را بیش‌تر می‌کند.

**واژه‌های کلیدی:** نتوپلاسم پستان، بیوپسی غدد لنفاوی پیشگام، فروزن سکشن، منفی کاذب

## مقدمه

سرطان پستان به عنوان دومین سرطان شایع و اولین سرطان شایع در زنان مطرح می‌شود. این بیماری علت مرگ و میر درصد قابل توجهی از زنان ۳۵-۵۵ سال

محسوب می‌شود. در ایران سالانه ۶۱۶۰ مورد جدید از بدخیمی پستان تشخیص داده می‌شود و ۱۰۶۳ نفر در اثر سرطان پستان جان خود را از دست می‌دهند (۲۰۱).

E-mail: Shokripurm@sums.ac.ir

**مؤلف مسئول:** منصوره شکری پور- شیراز: فرهنگ شهر، مرکز آنکولوژی امیر

۱. استادیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های پستان و بخش جراحی آنکولوژی، گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۲. استادیار، مرکز تحقیقات آموزش بالینی، گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۳. دستیار جراحی عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۴. دانشجوی پزشکی عمومی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۵. استادیار، گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۹/۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۹/۹/۱۱ تاریخ تصویب: ۱۴۰۰/۱۰/۱۵

تعیین مرحله (stage) بیماری در سرطان پستان نقش مهمی در پیش آگهی بیماری و انتخاب روند درمان ایفا می کند. یکی از فاکتورهای مهم در تعیین مرحله بیماری وضعیت درگیری غدد لنفاوی ناحیه ای است. تشخیص دقیق این درگیری برای تعیین نیاز یا عدم نیاز به دیسکسیون غدد لنفاوی زیر بغل و نیز رادیوتراپی بعد از عمل جراحی ضروری است (۳). به علت عدم حساسیت کافی روش های تصویربرداری در بررسی غدد لنفاوی زیر بغلی، ارزیابی آن ها به کمک روش های جراحی صورت می گیرد. دیسکسیون غدد لنفاوی زیر بغلی (axillary lymph node dissection: ALND) دقیق ترین روش ارزیابی غدد لنفاوی این ناحیه محسوب می شود (۵،۴). با این حال بیمارانی که در آن ها درگیری غدد لنفاوی ناحیه ای وجود ندارد نه تنها از ALND سودی نمی برند، بلکه با عوارض قابل توجه ناشی از آن از جمله لنف ادم، تجمع سروما، نوروپاتی و آسیب اعصاب و عروق، اختلال عملکرد شانه و درد مزمن مواجه می شوند. مطالعات قبلی نشان می دهند که بیش از ۷۳ درصد بیماران می توانند چند روز پس از ALND تحت تأثیر قرار گیرند (۷،۶). این در حالی است که علی رغم عوارض قابل توجه، ALND در بیماران بدون درگیری غدد لنفاوی زیر بغلی تأثیری بر بقای بیمار ندارد (۹،۸،۳).

پیشرفت تکنولوژی و روش های غربالگری و تشخیص زودهنگام سرطان پستان به کاهش درگیری غدد لنفاوی زیربغلی منجر شد. در دهه ۹۰ میلادی روش بیوپسی از غدد لنفاوی پیشگام (sentinel lymph node biopsy: SLNB)، جایگزین ALND شد (۱۱،۱۰). در روش SLNB غدد لنفاوی پیشگام شناسایی و خارج می شود (۵،۴). غدد لنفاوی پیشگام اولین گروه از غده های لنفاوی تخلیه کننده ناحیه درگیر هستند، که در صورت انتشار سرطان در معرض بیشترین خطر درگیری قرار دارند (۱۲). بنابراین در صورت عدم درگیری غدد پیشگام، احتمال درگیری سایر غدد لنفاوی و در نتیجه نیاز به ALND رد می شود (۵). کار آزمایی های بالینی تأیید کرده اند که

SLNB و ALND از نظر بقای کلی (overall survival) و بقا بدون عود بیماری (relapse-free survival) در بیماران SLNB منفی و بیماران تحت ALND بدون درگیری غدد لنفاوی تفاوت معناداری وجود ندارند. همچنین این مطالعات نشان داده اند که SLNB می تواند درگیری غدد لنفاوی زیر بغل را با دقت قابل توجهی بررسی کند (۱۳،۱۱).

بررسی پاتولوژی غدد لنفاوی پیشگام در حین عمل به روش فروزن سکشن (FS: frozen section) سبب می شود در صورت درگیری این غدد، عمل جراحی ALND در همان زمان صورت پذیرد و از دست رفتن زمان و هزینه عمل دوم جلوگیری می کند. حساسیت این روش در مطالعات متاآنالیز به طور متوسط ۷۳ درصد و ویژگی آن ۹۹ تا ۱۰۰ درصد گزارش شده است (۱۴،۱۵). در مطالعات مختلف، نرخ منفی کاذب FS در SLNB بین ۳۸-۴ درصد برآورد شده است (۱۶-۲۰،۱۰). نتیجه منفی کاذب مستلزم یک روش جراحی دوم برای تکمیل مرحله بندی با هزینه متحمل شده و عوارض اضافی جراحی دوم و تأثیر روانی منفی بر بیمار است (۴). حساسیت، ویژگی و پیش بینی مثبت و منفی ارزیابی SLNB حین عمل تحت برخی از عواملی مانند نمونه برداری از بافت، نمونه گیری بلوکی و تفسیر غلط FS است. مطالعات نشان می دهد که اندازه تومور غدد لنفاوی و نوع پاتولوژی بافت توموری، سن پایین، الگوی ماموگرافی و مثبت بودن گیرنده استروژنی می تواند بر میزان منفی کاذب در FS تأثیر بگذارد. بر اساس مطالعات، دقت FS در کارسینوم لوبولر کم تر از کارسینوم مجرای تهاجمی است. همچنین دقت FS به طور قابل توجهی از نظر اندازه تومور غدد لنفاوی و میکرومتاستاز (اندازه تومور کم تر از ۲ میلی متر بود) متفاوت است و میکرومتاستاز مهم ترین عامل در FS منفی کاذب SLNB است (۲۱،۱۶). علی رغم گذشت سال های بسیار از اولین کاربرد این روش در سرطان پستان، همچنان اختلاف نظر و تردید در جنبه هایی از کاربرد آن وجود دارد (۲۲،۲۳). در

این مطالعه به بررسی عوامل غیر تکنیکال موثر بر بروز نتایج منفی کاذب فروزن سکشن در بیوپسی از غدد لنفاوی پیشگام پرداخته شده است. شناخت این عوامل می تواند در افزایش دقت در فروزن سکشن موثر باشد.

## مواد و روش ها

مطالعه حاضر یک مطالعه مقطعی و گذشته نگر است که به بررسی ارتباط SLNB منفی و سائز تومورهای پستان در بیماران با مراحل اولیه سرطان پستان می پردازد. جمعیت مورد مطالعه بیماران با مراحل اولیه سرطان پستان و بدون شواهد بالینی درگیری غدد لنفاوی زیربغلی بودند، که از ابتدای سال ۱۳۹۶ تا ابتدای سال ۱۳۹۷ در مرکز آموزشی-درمانی شهید فقیهی شیراز، تحت عمل جراحی حفظ پستان (Breast conserving surgery: BCS) یا ماستکتومی و SLNB قرار گرفته بودند. اطلاعات این بیماران از داده های ثبت شده در مرکز تحقیقات بیماری های پستان استخراج شد. بیماران که قبل از عمل جراحی، شیمی درمانی نئوادجوانت دریافت کرده بودند، از مطالعه حذف شدند. پروسیجر جراحی و ارزیابی غدد پیشگام: برای تمام بیماران SLNB با استفاده از ترکیب تزریق تکنسیوم ۹۹، چند ساعت قبل از عمل در منطقه ساب آرنولر و یا استفاده از تزریق متیلن بلو انجام شده بود. غدد پیشگام حین عمل با استفاده از گاما پروب تشخیص و خارج و برای بررسی FS به آزمایشگاه ارسال می شد. در زمان انتظار برای نتیجه FS، لامپکتومی یا ماستکتومی صورت گرفته بود و برای بیماران که پاسخ FS مثبت بوده است، ALND در همین عمل جراحی، صورت پذیرفته بود و عمل جراحی برای بیماران با پاسخ منفی FS بدون ALND خاتمه یافته بود. به علت حساس بودن برش FS و همچنین جهت کاهش زمان پاسخ دهی برش ها توسط پرسنل مجرب و آشنا بر اساس یک پروتوکل واحد و استاندارد انجام می شد و جهت انجام FS، غده های لنفاوی به صورت طولی و ضخامت ۲ میلی متر

برش داده می شدند. تلاش می شد تا حداقل یک برش از ناف غده لنفاوی رد شود و بعد از رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اتوزین، برش ها زیر میکروسکوپ توسط پاتولوژیست آشنا و متبحر در امر بررسی نمونه های سرطان پستان، بررسی شده اند. نمونه های اضافی جهت بررسی پاتولوژی دائم (روش استاندارد بررسی نمونه های پاتولوژی) نگه داشته شده اند. زمان صرف شده در این فرایند حدود ۳۰ دقیقه می باشد. در نهایت نتایج FS با پاتولوژی دائم بیماران مقایسه و ثبت شده است.

جمع آوری داده ها: در این مطالعه اطلاعات دموگرافیک، نوع عمل جراحی و نتایج حاصل از گزارش پاتولوژی شامل نوع هیستوپاتولوژی کارسینوم، اندازه تومور پستان، گریدینگ و استیجینگ تومور، درگیری لنفو و اسکولار (عوامل غیر تکنیکال) و نتایج SLNB مربوط به FS و گزارش نهایی پاتولوژی از مدارک پزشکی بیماران استخراج شده است.

به منظور تعیین سائز تومور، در نمونه گروس محل تومور به دقت قبل از برش مشخص شده و بعد از زدن چند برش و تعیین دقیق ابتدا و انتهای تومور از هر طرف، بزرگ ترین اندازه تومور و همچنین سایر ابعاد به وسیله خط کش اندازه گیری می گردد. برای تعیین درگیری لنفو و اسکولار کل اسلایدهای گرفته شده از تومور که با توجه به سائز تومور و حداقل ۳ عدد می باشد در بزرگنمایی ۱۰۰ اسکرین می شود و موارد مشکوک به درگیری با استفاده از بزرگنمایی ۴۰۰ تایید می شود. درگیری به صورت وجود سلول های تومورال در یک فضای عروقی می باشد. در بعضی موارد افتراق فضای عروقی از فضاهای کاذبی که به علت برش ایجاد شده مشکل می باشد که در این موارد می توان از رنگ آمیزی ایمونوهیستوکمستری استفاده کرد. درگیری لنفو و اسکولار بیش تر در مناطق اتصال تومور به مناطق غیر توموری سنجیده می شود.

روش های آماری: در این مطالعه به منظور تجزیه و تحلیل داده ها از نرم افزار SPSS 22 استفاده شد. برای مقایسه کیفی دو گروه از آزمون مجذور کای و برای

ارزیابی صحت آزمون از تحلیل منحنی ROC (receiver-operating characteristic) استفاده شد مقدار P value کم تر یا برابر با ۰/۰۵ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

## یافته ها

در مطالعه حاضر داده‌های مربوط به ۱۹۸ بیمار تحت عمل جراحی پستان و SLNB مور ارزیابی قرار گرفت. ۸۴ درصد بیماران تحت عمل BCS و ۱۶ درصد آن‌ها تحت عمل جراحی ماستکتومی قرار گرفته‌اند. در ۵۸ درصد بیماران پستان سمت راست و در ۴۲ درصد آن‌ها پستان سمت چپ در گیر بوده است. میانگین سائز توده‌های پستان در این مطالعه ۲/۶۲ سانتی متر محاسبه شده است. نوع هیستوپاتولوژی کارسینوم در ۸۸ درصد بیماران Invasive Ductal carcinoma (IDC)، در ۵/۵ درصد آن‌ها carcinoma In Situ، در ۲/۷ درصد Invasive Lobular Carcinoma (ILC)، در ۲/۲ درصد Medullary و در کم تر از ۱ درصد موارد Mucinous و Papillary گزارش شده است.

که با توجه به نتایج پاتولوژی دائمی ۱۳۰ مورد منفی حقیقی (۶۵/۵ درصد)، ۵۳ مورد مثبت حقیقی (۲۶/۸ درصد)، ۱۳ مورد منفی کاذب (۶/۶ درصد) و ۲ مورد مثبت کاذب (۱ درصد) تشخیص داده شد. همچنین حساسیت و ویژگی FS در SLNB برای تشخیص درگیری غدد لنفاوی در این مطالعه به ترتیب ۸۰ و ۹۸/۴ درصد و ارزش اخباری مثبت و منفی به ترتیب ۹۴/۵ و ۹۰/۹ درصد برآورد شده است (جدول شماره ۲).

در این مطالعه تمام موارد منفی کاذب در پاتولوژی Invasive Ductal carcinoma مشاهده شد و ارتباط معنی داری بین نوع پاتولوژی و نتایج منفی کاذب یافت نشد ( $P=0/368$ ). میانگین سائز توده در نتایج حقیقی ۲/۶۴ سانتی متر و در موارد منفی کاذب ۲/۳۶ سانتی متر گزارش شده است، Mean difference حاصل از مقایسه میانگین سائز توده‌ها در دو گروه ۰/۵ سانتی متر می‌باشد،

که از نظر بالینی و آماری ارزشی ندارد ( $P=0/551$ ). در میان موارد منفی کاذب SLNB، سائز توده در ۷ مورد بین ۱۰ تا ۲۰ میلی متر، و در ۶ مورد بین ۲۰ تا ۵۰ میلی متر بوده است. در توده‌هایی با سائز کم تر از ۱۰ میلی متر یا بیش تر از ۵۰ میلی متر منفی کاذب وجود نداشت. به طور کلی در این مطالعه ارتباط آماری معنی داری بین سائز توده و نتایج منفی کاذب یافت نشد ( $P=0/501$ ) (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: کلینیکوپاتولوژیک بیماران و مقایسه آن‌ها در نتایج منفی کاذب و نتایج غیر کاذب

| سطح معنی داری | نتایج منفی کاذب     |                     |                        |
|---------------|---------------------|---------------------|------------------------|
|               | بله<br>تعداد (درصد) | خیر<br>تعداد (درصد) |                        |
| ۰/۳۶۸         | ۱۳ (۱۰۰)            | ۱۴۹ (۸۰/۵)          | هیستوپاتولوژی کارسینوم |
|               | ۰                   | ۱۰ (۵/۴)            | IDC                    |
|               | ۰                   | ۵ (۲/۷)             | In Situ                |
|               | ۰                   | ۴ (۲/۲)             | ILC                    |
|               | ۰                   | ۱ (۰/۵)             | Medullary              |
|               | ۰                   | ۱ (۰/۵)             | Mucinous               |
| ۰/۵۵۱         | ۰                   | ۱۵ (۸)              | Papillary missing      |
|               | ۲۳/۶                | ۲۶/۴                | اندازه تومور پستان     |
|               | ۰                   | ۳ (۱/۶۲)            | میانگین (میلی متر)     |
|               | ۰                   | ۱۴ (۷/۵)            | کم تر از ۵ میلی متر    |
|               | ۷ (۵۳/۸)            | ۶۱ (۳۳)             | ۵-۱۰ میلی متر          |
|               | ۶ (۴۶/۲)            | ۹۸ (۵۳)             | ۱۰-۲۰ میلی متر         |
| ۰/۵۰۱         | ۰                   | ۹ (۴/۹)             | بیش تر از ۵۰ میلی متر  |
|               | ۰                   | ۰                   | missing                |
|               | ۷ (۵۳/۸)            | ۷۸ (۴۲/۱۲)          | کم تر از ۲۰ میلی متر   |
|               | ۶ (۴۶/۲)            | ۱۰۷ (۵۷/۹)          | بیش تر از ۲۰ میلی متر  |
|               | ۰                   | ۰                   | missing                |
|               | ۰                   | ۰                   | گروید تومور            |
| ۰/۶۵۶         | ۵ (۳۸/۴)            | ۴۲ (۲۲/۷)           | ۱                      |
|               | ۵ (۳۸/۴)            | ۷۷ (۴۱/۶)           | ۲                      |
|               | ۱ (۷/۷)             | ۲۹ (۱۵/۶)           | ۳                      |
|               | ۲ (۱۵/۵)            | ۳۷ (۲۰)             | missing                |
|               | ۰                   | ۰                   | تهاجم لنفوسکولار       |
|               | ۷ (۵۳/۸)            | ۴۷ (۲۵/۴)           | بله                    |
| ۰/۰۲۶         | ۶ (۴۶/۲)            | ۱۳۸ (۷۴/۶)          | خیر                    |
|               | ۰                   | ۰                   | missing                |

جدول شماره ۲: نتایج دقت تشخیص FS در SLNB

| در کل نتایج (درصد) | در تومورهای با اندازه ۱۰ تا ۵۰ میلی متر (درصد) |                     |
|--------------------|------------------------------------------------|---------------------|
| ۸۰                 | ۷۹/۷                                           | حساسیت              |
| ۹۸/۴               | ۹۸/۸                                           | ویژگی               |
| ۹۴/۵               | ۹۶/۲                                           | ارزش اخباری مثبت    |
| ۹۰/۹               | ۸۹                                             | ارزش اخباری منفی    |
| ۱۹/۱۶              | ۷/۷                                            | نرخ نتایج منفی کاذب |
| ۲/۲۵               | ۱/۲                                            | نرخ نتایج مثبت کاذب |

درگیری لنفوسکولار در ۵۳/۸ درصد از بیماران با نتایج منفی کاذب و ۲۵/۴ درصد از بیماران با نتایج

حقیقی گزارش شده است و اختلاف آماری معناداری بین درگیری لنفوسکولار و نتایج منفی کاذب وجود دارد ( $P=0.026$ ) (جدول شماره ۱). در بین ۱۳ مورد منفی کاذب یک مورد (۷/۷ درصد) میکرومتاستاز ثبت شده است و به طور کلی ۵ مورد (۱۱/۳ درصد) میکرومتاستاز در مورد داده‌های SLNB مثبت وجود دارد.

## بحث

در این مطالعه به بررسی ارتباط عوامل غیر تکنیکال با نتایج منفی کاذب در FS نمونه SLNB، ۱۹۸ بیمار مبتلا به سرطان پستان که تحت عمل جراحی پستان به همراه SLNB قرار گرفته بودند، پرداخته شد. شناخت عوامل غیر تکنیکال موثر کمک می‌کند، در مواردی که احتمال بروز نتایج منفی با توجه به عوامل غیر تکنیکال بالاتر با دقت ارزیابی افزایش یابد و این امر به کاهش نتایج منفی کاذب کمک می‌کند. تنها عامل غیر تکنیکال در این مطالعه که به طور معنی‌داری با نتایج منفی کاذب در ارتباط بود، تهاجم لنفوسکولار می‌باشد.

در مطالعه ما حساسیت FS ۸۰ درصد و ویژگی آن ۹۸/۴ درصد و نرخ منفی کاذب ۱۹/۱۶ درصد برآورد شد. در مطالعه Russo و همکارانش نرخ منفی کاذب ۲۳/۷ درصد بود و حساسیت تست ۷۶/۳ درصد و ویژگی آن ۹۹/۰۲ درصد گزارش شد (۲۱). در مطالعه Qiao و همکارانش حساسیت و ویژگی FS به ترتیب ۸۴/۷ و ۱۰۰ درصد و نتایج منفی کاذب ۱۵/۳ درصد بود (۱۶).

در مطالعه Wong و همکارانش حساسیت، ویژگی و نرخ منفی کاذب این روش در این مطالعه به ترتیب ۸۹ و ۹۹/۸ و ۱۳ درصد ثبت شد (۱۹). در مطالعه Somashekhar و همکارانش نیز حساسیت و ویژگی و نرخ منفی کاذب FS در SLNB ۹۲/۶، ۱۰۰ و ۷/۳ درصد بود (۲۴). در مطالعه Tan و همکارانش حساسیت، ویژگی و نرخ منفی کاذب به ترتیب ۹۰، ۱۰۰ و ۲/۵ درصد گزارش شد (۲۵).

iao و همکارانش در مطالعه خود به بررسی ارتباط نتایج منفی کاذب و سائز تومور پستان، نوع پاتولوژی

تومور، گریید هسته، گیرنده استروژن (Estrogen receptor: ER)، گیرنده پروژسترون (Progesterone receptor: PR)، گیرنده فاکتور رشد اپیدرمال انسانی ۲ (HER2)، آنتی ژن Ki-67، پروتئین توموری P53 و میکرومتاستاز پرداختند، از این بین ER و PR و وجود میکرومتاستاز در غدد لنفاوی به طور معناداری با بروز منفی کاذب در ارتباط بود. در این مطالعه ۶۶/۷ درصد از موارد منفی کاذب مربوط به میکرومتاستازها بود، به عبارتی میکرومتاستاز مهم‌ترین عامل مرتبط به نتایج منفی کاذب در این مطالعه بوده است (۱۶).

در مطالعه‌ای دیگر Wong و همکارانش نشان دادند بروز نتایج منفی کاذب به طور معنی‌داری با نوع پاتولوژی تومور و وجود تهاجم لنفوسکولار ارتباط دارد، در این مطالعه نتایج منفی کاذب بیش‌تر در تومورهای غیر IDC و با تهاجم لنفوسکولار مشاهده شد، همچنین در این مطالعه ۵۹/۸ درصد از موارد منفی کاذب به میکرومتاستازها مربوط بود. اما در این مطالعه ارتباط معناداری بین نتایج منفی کاذب و قطر تومور پستان، گریید تومور، گیرنده استروژن (ER)، گیرنده پروژسترون (PR)، گیرنده فاکتور رشد اپیدرمال انسانی ۲ (HER2) یافت نشد. در مطالعه‌ای دیگر توسط Russo و همکارانش نیز بیان شد که ۶۶/۷ درصد از نتایج منفی کاذب به میکرومتاستازها مربوط است، تعداد غدد لنفاوی برداشته شده در SLNB نیز از سایر عواملی بود که بر اساس نتایج این مطالعه با بروز نتایج منفی کاذب در ارتباط بود، به طوری که نتایج منفی کاذب بیش‌تری در مواردی گزارش شده که تعداد غدد لنفاوی برداشته شده بیش‌تر از ۲ بوده است (۲۱). همچنین در مطالعه Czaja و همکارانش ۶۶/۶ نتایج منفی کاذب به میکرومتاستازها مربوط می‌شد (۲۶). اگرچه در بیش‌تر مطالعات درصد قابل توجهی از موارد منفی کاذب در مطالعات مشابه به میکرومتاستاز مربوط است و اما در مطالعه ما به طور کلی ۵ (۲/۵ درصد) مورد میکرومتاستاز در مورد داده‌های SLNB مثبت وجود دارد، که با این تعداد کم نمی‌توان قضاوتی در مورد

نقش آن‌ها در بروز نتیجه منفی کاذب ارائه داد.

در این مطالعه ارتباط معنی‌داری بین سائز تومور و نتایج منفی کاذب وجود نداشت. در صورتی که بروز نتایج منفی کاذب با سائز تومورها ارتباط داشت. در آن صورت، می‌توانست در تومورهایی با سائزهایی که نتایج منفی کاذب در آن‌ها قابل توجه است از انجام FS خودداری کرد و تصمیم‌گیری را بر اساس نتایج پاتولوژی دائم انجام داد. ارزش FS پیشگیری از انجام عمل مجدد در موارد مثبت SLNB است، که در صورت بالا بودن نتایج منفی کاذب و با توجه به این که ارسال FS حداقل یک ساعت زمان عمل جراحی را افزایش می‌دهد و همچنین در افزایش هزینه‌ها نقش دارد، ارزش خود را از دست می‌دهد.

حجم محدود نمونه‌ها از جمله محدودیت‌هایی بود که مطالعه حاضر با آن رو به رو بود. در این مطالعه به ارتباط گیرنده‌های ER، PR و HER2 و نتایج منفی

کاذب پرداخته نشده است. با توجه به وجود نتایج منفی کاذب در بین بیماران و همچنین افزایش مدت زمان عمل و هزینه‌ها این مسئله مطرح می‌شود که بهتر است تمام بیماران تحت SLNB قرار نگیرند و استفاده از این روش به صورت انتخابی انجام شود. به هر حال به نظر می‌رسد که هنوز به منظور تعیین محدودیت‌ها، خطاها و اندیکاسیون‌های SLNB و انتخاب بیمارانی که از این روش سود بیش‌تری می‌برند، مطالعات بیش‌تری با ارزیابی بیش‌تر جزئیات نیاز است.

## سپاسگزاری

مطالعه حاضر حاصل پایان‌نامه دستیاری جراحی عمومی مصوب دانشگاه علوم پزشکی شیراز با کد اخلاق IR.SUMS.MED.REC.1398.120 می‌باشد. نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

## References

- DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin 2019; 69(6): 438-451.
- Otaghvar HA, Hosseini M, Tizmaghz A, Shabestanipour G, Noori H. A review on metastatic breast cancer in Iran. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine 2015; 5(6): 429-433.
- Ivens D, Hoe A, Podd T, Hamilton C, Taylor I, Royle G. Assessment of morbidity from complete axillary dissection. Br J Cancer 1992; 66(1): 136-138.
- Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. Annals of Surgery 2010; 252(3): 426-432.
- Andersson Y, de Boniface J, Jönsson P, Ingvar C, Liljegren G, Bergkvist L, et al. Axillary recurrence rate 5 years after negative sentinel node biopsy for breast cancer. Br J Surg 2012; 99(2): 226-231.
- Abass MO, Gismalla MD, Alsheikh AA, Elhassan MM. Axillary lymph node dissection for breast cancer: Efficacy and complication in developing countries. J Global Oncol 2018; 4: 1-8.
- Barakat FH, Sulaiman I, Sughayer MA. Reliability of frozen section in breast sentinel lymph node examination. Breast Cancer 2014; 21(5): 576-582.
- McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, Sampson MR, Brockway JP, Hurley KE, et

- al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: patient perceptions and precautionary behaviors. *J Clin Oncol* 2008; 26(32): 5213-5219.
9. Hack TF, Cohen L, Katz J, Robson LS, Goss P. Physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(1): 143-149.
10. Lai SK, Masir N, Pauzi SHM. Intraoperative frozen section sentinel lymph node assessment in breast cancer: A tertiary institution experience. *Malays J Pathol* 2018; 40(2): 121-128.
11. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrada S, Luini A, Galimberti V, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg* 2010; 251(4): 595-600.
12. Jorns JM, Kidwell KM. Sentinel lymph node frozen-section utilization declines after publication of American College of Surgeons Oncology Group Z0011 trial results with no change in subsequent surgery for axillary lymph node dissection. *Am J Clin Pathol* 2016; 146(1): 57-66.
13. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(9): 599-609.
14. Liu LC, Lang JE, Lu Y, Roe D, Hwang SE, Ewing CA, et al. Intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer patients: a meta- analysis and single-institution experience. *Cancer* 2011; 117(2): 250-258.
15. Layfield D, Agrawal A, Roche H, Cutress R. Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Br J Surg* 2011; 98(1): 4-17.
16. Qiao G, Cong Y, Zou H, Lin J, Wang X, Li X, et al. False-negative frozen section of sentinel lymph node biopsy in a Chinese population with breast cancer. *Anticancer Research* 2016; 36(3): 1331-1337.
17. Chan SW-w, LaVigne KA, Port ER, Fey JV, Brogi E, Borgen PI, et al. Does the benefit of sentinel node frozen section vary between patients with invasive duct, invasive lobular, and favorable histologic subtypes of breast cancer? *Ann Surg* 2008; 247(1): 143-149.
18. Veronesi U, Zurrada S, Mazzarol G, Viale G. Extensive frozen section examination of axillary sentinel nodes to determine selective axillary dissection. *World J Surg* 2001; 25(6): 806-808.
19. ong J, Yong WS, Thike AA, Iqbal J, Salahuddin AS, Ho GH, et al. False negative rate for intraoperative sentinel lymph node frozen section in patients with breast cancer: a retrospective analysis of patients in a single Asian institution. *J Clin Pathol* 2015; 68(7): 536-540.
20. Yoon KH, Park S, Kim JY, Park HS, Kim SI, Cho YU, et al. Is the frozen section examination for sentinel lymph node necessary in early breast cancer patients? *Annals of Surgical Treatment and Research* 2019; 97(2): 49-57.
21. Russo L, Betancourt L, Romero G, Godoy A, Bergamo L, Delgado R, et al. Frozen section evaluation of sentinel lymph nodes in breast carcinoma: a retrospective analysis. *E Cancer Medical Science* 2017; 11: 774.
22. Manca G, Tardelli E, Rubello D, Gennaro M, Marzola MC, Cook GJ, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a technical and clinical appraisal. *Nucl Med Commun* 2016;

- 37(6): 570-576.
23. Abuoglu HH, Gunay E, Sunamak O, Yigitbasi MR. Diagnostic Value of Frozen Section in Patients with Non-Palpable Breast Lesions. *Chirurgia (Bucur)* 2016; 111: 500-504.
24. Somashekhar SP, Naikoo ZA, Zaveri SS, Holla S, Chandra S, Mishra S, et al. Intraoperative Frozen Section Evaluation of Sentinel Lymph Nodes in Breast Carcinoma: Single-Institution Indian Experience. *Indian J Surg* 2015; 77(Suppl 2): 335-340.
25. Tan J, Joblin L, Davenport E. Accuracy of frozen sections for breast cancer sentinel lymph node biopsies within a peripheral New Zealand hospital. *N Z Med J* 2016; 129(1431): 46-50.
26. Czaja R, Wu R, Jorns JM. Breast Sentinel Lymph Node Frozen Section Practice: An Enterprise Audit as a Guide for Moving Forward. *Arch Pathol Lab Med* 2021; 145(8): 1018-1024.